



A54

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 082 458** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) Int. Cl. ⁶ **A 61 N 5/02, A 61 F 7/00**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 93053684/14, 22.11.1993

(46) Date of publication: 27.06.1997

(71) Applicant:

Dubinov Aleksandr Evgen'evich,
Karev Igor' Dmitrievich,
Selemir Viktor Dmitrievich

(72) Inventor: Dubinov Aleksandr Evgen'evich,
Karev Igor' Dmitrievich, Selemir Viktor Dmitrievich

(73) Proprietor:
Dubinov Aleksandr Evgen'evich,
Karev Igor' Dmitrievich,
Selemir Viktor Dmitrievich

(54) METHOD TO CONDUCT HYPERTHERMIC ELECTROMAGNETIC THERAPY OF MALIGNANT NEOPLASM

(57) Abstract:

FIELD: medicine, hyperthermic therapy.
SUBSTANCE: method deals with injecting
suspension of ferromagnetic particles from
material of Curie point ranged 42-45 C. It
is possible to use suspension of particles

from the substance that has
metal-dielectric, metal-semiconductor or
dielectric-metal phase transitions the
temperature of which ranges 42-45 C. EFFECT:
higher accuracy. 2 cl

RU 2 082 458 C1

RU 2 082 458 C1



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 082 458** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) МПК⁶ **A 61 N 5/02, A 61 F 7/00**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 93053684/14, 22.11.1993

(46) Дата публикации: 27.06.1997

(56) Ссылки: Матюшин И.Ф., Цыбусов О.Н. и др.
Ферромагнитная ВЧ-гипертермия субклеточных
структур злокачественной опухоли в
эксперименте. 2-й Всесоюзный симпозиум
"Гипертермия в онкологии". Тезисы докладов,
1990, с. 47 - 48.

(71) Заявитель:

Дубинов Александр Евгеньевич,
Карев Игорь Дмитриевич,
Селемир Виктор Дмитриевич

(72) Изобретатель: Дубинов Александр Евгеньевич,
Карев Игорь Дмитриевич, Селемир Виктор
Дмитриевич

(73) Патентообладатель:

Дубинов Александр Евгеньевич,
Карев Игорь Дмитриевич,
Селемир Виктор Дмитриевич

**(54) СПОСОБ ПРОВЕДЕНИЯ ГИПЕРТЕРМИЧЕСКОЙ ЭЛЕКТРОМАГНИТНОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ
НОВООБРАЗОВАНИЙ (ВАРИАНТЫ)**

(57) Реферат:

Использование: в медицине, а именно для
гипертермической терапии некоторых видов
злокачественных новообразований. Сущность
изобретения: способ проведения
гипертермической электромагнитной терапии
злокачественных новообразований путем
введения внутрь опухоли взвести
ферромагнитных частиц из материала с
температурой Кюри из диапазона 42-45°C.

Возможен вариант использования взвести
частиц из вещества, имеющего фазовый
переход металл-диэлектрик, или
металл-полупроводник, или
диэлектрик-металл с температурой фазового
перехода из диапазона 42-45°C. Технический
результат: повышение точности и
равномерности поддержания необходимой
для разрушения опухоли температуры. 2 с.п.
ф-лы.

RU 2 082 458 C1

RU 2 082 458 C1

Изобретение относится к физическим методам лечения и может быть использовано для гипертермической терапии некоторых видов злокачественных новообразований.

Известно, что температура до 39°C стимулирует рост опухоли, выше 39°C жизнеспособность опухолевых клеток снижается, а при 40-42°C резко подавляется. При действии температуры 42°C в течение часа наступают необратимые изменения. Здоровая ткань остается жизнеспособной при температуре 43°C в течение 150 мин и даже при температуре 46°C до часа. Следовательно, степень повреждения опухоли определяется как температурой воздействия, так и экспозицией [1] (Кулемин В.В. Котомин С.В. Альбицкий В.Б. Варигин Ю.А. Общая управляемая экзогенная гипертермия с гипергликемией и химиотерапией под наркозом, с гипотермией мозга при лечении злокачественных опухолей. Физическая медицина, 1991, с.21-29).

Известен способ проведения гипертермической электромагнитной терапии злокачественных новообразований путем локального нагрева опухоли электромагнитным излучением ВЧ, УВЧ и СВЧ диапазонов до температуры 42-44°C и поддержание этой температуры в течение времени 30-120 мин с точностью $\pm 0,5^\circ\text{C}$. При этом контроль температуры нагреваемого участка осуществляется комплектом инвазивных игольчатых (диаметром до 1 мм) и катетерных (диаметром до 2 мм) термодатчиков, вводимых в область нагрева [2]

(Конопляников А.Т. Электромагнитная гипертермия (СВЧ и УВЧ диапазонов) при лечении опухолевых и неопухолевых заболеваний. Физическая медицина, 1991, с. 1-11).

Наиболее близким по технической реализации является способ проведения гипертермической электромагнитной терапии злокачественных новообразований, заключающийся в том, что в область опухоли вводят внутримышечно или внутривенно жидкую взвесь мелкодисперсных частиц магнетита с размерами 20-25 нм, а затем производят нагрев опухоли. При этом концентрация частиц железа после введения в область предполагаемого нагрева составляет более 10^6 частиц /см³ [3] (Матюшин И.Ф. Цыбуков О.Н. Пугачев В.О. Литвинова Л.Г. Масленикова А.В. Мочалов А.В. Пермичев А.Н. Садиков Г.Б. Ферромагнитная ВЧ-гипертермия субклеточных структур злокачественной опухоли в эксперименте, 2-й Всесоюзный симпозиум с международным участием. Минск. 1990, тезисы докладов, с.47-48.).

Особенностью реализации способа [3] является следующее обстоятельство: для нагрева используются электромагнитные волны ВЧ-диапазона (13,56 МГц), поэтому ввод электромагнитной энергии здесь осуществляется с помощью штыревых антенн, вводимых в область нагрева, также инвазивно.

Способ проведения гипертермической электромагнитной терапии злокачественных новообразований [3] выбранный нами за прототип, имеет следующие преимущества по сравнению с известным способом [2] высокая

пространственная контрастность по коэффициенту поглощения электромагнитной энергии участка нагрева по сравнению с окружающими тканями, что в свою очередь, повышает селективность воздействия на опухолевые клетки по сравнению с воздействием на здоровые клетки, а также повышает КПД нагрева.

Перечислим общие недостатки известных способов [2 и 3]

при инвазивном вводе инородных тел штыревых антенн и датчиков температуры происходит дополнительное травмирование нагреваемого участка или органа;

отсутствует достоверная информация о распределении температуры в области нагрева, так как датчики регистрируют температуру лишь в непосредственной близости от себя;

нагрев происходит неравномерно по объему, так как отсутствуют физические механизмы, обеспечивающие автоматическое выравнивание температуры во всей области нагрева (таким механизмом могла бы быть теплопроводность, однако можно легко понять, что теплопроводность не обеспечивает равномерного распределения температуры и равномерного распределения времени экспозиции для всех участков нагреваемой области: первый же нагретый датчик температуры отключает всю систему нагрева, и область нагрева остывает);

Частое включение и выключение генератора электромагнитного излучения снижает срок службы генератора, так как на срок его службы более всего влияет не время наработки генератора в непрерывном режиме, а количество включений и выключений.

Кроме того, способ-прототип [3] при реализации его с помощью электромагнитного излучения ВЧ диапазона приобретает дополнительные недостатки. Рассмотрим их более подробно.

Существуют два различных механизма нагрева вещества с помощью быстропеременного электромагнитного поля: нагрев проводника с помощью омических потерь возбуждаемых вихревых токов (в нашем случае в малых частицах магнетита возникают быстропеременные токи, в результате которых на противоположных сторонах частицы индуцируются поверхностные заряды) и диэлектрический нагрев за счет диэлектрических потерь при распространении электромагнитного поля. В ВЧ диапазоне более эффективен нагрев вихревыми токами, а в СВЧ диапазоне вследствие малости толщины скин-слоя эффективен диэлектрический нагрев. Из сказанного ясно, что при ВЧ гипертермической терапии в основном греются частицы магнетита, а нагрев ткани происходит за счет теплопроводности. Кроме того, эффективнее всего идет нагрев датчиков температуры, так как они значительно крупнее, чем частицы магнетита, поэтому достоверность измерения температуры недопустимо низка.

Задача состоит в устранении вышеперечисленных недостатков известного способа-прототипа.

Техническим результатом предлагаемого способа проведения гипертермической электромагнитной терапии злокачественных новообразований является отсутствие всех указанных недостатков.

Данный технический результат достигается тем, что способ проведения гипертермической электромагнитной терапии злокачественных новообразований по первому варианту заключается во введении внутрь опухоли взвеси ферромагнитных частиц и последующем нагреве энергией электромагнитного поля и отличается тем, что в качестве материала вводимых частиц используется ферромагнетик с температурой Кюри из диапазона 42-45°C. Согласно второму варианту способ проведения гипертермической электромагнитной терапии злокачественных новообразований заключается во введении внутрь опухоли взвеси частиц и последующем нагреве энергией электромагнитного поля и отличается тем, что в качестве материала вводимых частиц используется вещество, имеющее фазовый переход металл-диэлектрик или металл-полупроводник, а также диэлектрик-металл с температурой фазового перехода из диапазона 42-45°C.

Объединение двух вариантов в одну заявку связано с тем, что оба варианта решают одну и ту же задачу устранения указанных недостатков прототипа - принципиально одним и тем же путем: автоматическим поддержанием заданной температуры в нагреваемой области.

Предлагаемый способ свободен от недостатков, присущих способу-прототипу. Прежде всего, отпадает необходимость контроля за температурой различных участков нагреваемой области: температура сама автоматически установится на уровне температуры фазового перехода (напомним, что в точке Кюри ферромагнетик претерпевает фазовый переход, поэтому термин "фазовый переход" в дальнейшем будем применять к обоим вариантам предлагаемого способа), следовательно, отпадает вопрос о достоверности измеряемой температуры, нет необходимости вводить в область нагрева датчики температуры, а при СВЧ нагреве вводить штыревые и какие-либо другие антенны. Этим исключается дополнительное травмирование.

Температура в области нагрева равна температуре фазового перехода по всей области, время экспозиции температурного воздействия также распределено равномерно по всей области нагрева. Действительно, если какой-либо участок нагрелся до точки фазового перехода раньше, чем другие участки области нагрева, то он автоматически "выключается" от поглощения электромагнитной энергии, тогда как другие, менее нагретые участки будут продолжать эффективно поглощать энергию. Через некоторое время температура по всей области нагрева выравнивается.

После того, как какой-либо участок области нагрева или вся область нагрева "включается" от поглощения электромагнитной энергии, электромагнитная волна проходит сквозь тело больного, слабо поглощаясь в нем, или отражаясь от него в зависимости от того, как подобраны параметры материала (диэлектрические и магнитные свойства выше точки фазового перехода) и концентрация вводимых частиц. Следовательно, отпадает необходимость частого включения и выключения генератора

электромагнитного излучения, что существенно повышает ресурс его работы.

Итак, все вышеперечисленные недостатки прототипа устранены в предлагаемом решении.

Обратимся теперь к вопросам подбора материала, размеров и концентрации вводимых частиц.

При осуществлении нагрева с помощью ВЧ излучения эффективность нагрева повышается с ростом проводящих частиц и максимальна в крайнем случае, когда все нагреваемое пространство занято проводником. В этом случае вихревые токи максимальны.

Иначе обстоит дело при СВЧ нагреве: существует оптимальное значение концентрации частиц, при поглощении электромагнитной энергии максимально. Это легко понять из следующих соображений. При очень большой концентрации частиц СВЧ излучение в основном отражается от области предполагаемого нагрева, а при очень малой концентрации проходит насквозь и поглощение энергии определяется лишь тангенсом угла потери ткани.

Максимальное поглощение СВЧ излучения происходит при такой концентрации, когда среднее расстояние между частицами порядка длины волны в ткани. Это условие соответствует резонансу поглощения, суть которого заключается в многократном рассеянии СВЧ поля на частицах. В этом случае электромагнитная волна как бы "запутывается в лабиринте между частицами", проходя промежутки между частицами многократно, что увеличивает эффективный тангенс угла потерь. Распространение электромагнитной волны в этом случае описывается в рамках диффузного приближения.

Что касается размера частиц, то он, во-первых, должен быть достаточно мал, чтобы частицы после проведения терапии могли свободно выводиться организмом, а во-вторых, должен быть достаточно велик для того, чтобы частицы сохраняли свои макроскопические диэлектрические и магнитные свойства. В частности, для реализации первого варианта предлагаемого способа размер ферромагнитных частиц должен существенно превышать характерный размер домена. В противном случае частицы, размер которых порядка размера одного домена, проявляют не ферромагнитные, а парамагнитные свойства, а смысл температуры Кюри теряется. Что характерный размер частиц в нашем случае составляет 2-30 мкм.

Подбор материала частиц прежде всего должен вестись с учетом того, чтобы частицы были химически и биологически безвредны для всего организма и впоследствии легко из него выводились. Следует отметить, что при использовании СВЧ излучения для нагрева необходима существенно меньшая концентрация (для $f = 2450$ ГГц порядка $0,5-4,0$ частиц/см³), чем это необходимо для ВЧ нагрева [3] поэтому выбор материала частиц здесь менее критичен. Столь низкая концентрация практически не вносит никаких последствий в организм, разумеется, если частицы заведомо не ядовиты.

Длина волны, используемая для нагрева СВЧ излучением должна быть значительно

меньше характерных размеров области нагрева.

Однако, мы не исключаем реализацию предлагаемого способа проведения гипертермической электромагнитной терапии и с помощью ВЧ излучения.

Рассмотрим первый вариант предлагаемого способа. Приведем примеры ферромагнитных материалов с температурой Кюри, лежащей в требуемом диапазоне. Наибольшее значение также, как и в [3] имеют сплавы на основе железа, так как частицы железа безвредны и легко выводятся из организма. Одним из таких сплавов является сплав железа с никелем: Fe-Ni 30-40, температура Кюри которого лежит в диапазоне 35-45°C [4] (Рейнбот Г.). Известно и много других материалов с аналогичными свойствами, например сплавы на основе никеля и меди.

Для реализации второго варианта предлагаемого способа возможно применение сплава на основе, например, VO_2 с некоторыми легирующими добавками, которые необходимы для точной установки температуры фазового перехода [5] (Бугаев А.А. Захарченя Б.П. Чудновский Ф.А. Фазовый переход металл-полупроводник и его применение, Л. Наука, 1979). В этом случае при нагреве происходит фазовый переход диэлектрик-металл, следовательно, в этом варианте необходима такая концентрация частиц, чтобы среднее расстояние между частицами было меньше четверти длины волны. Тогда после нагрева до необходимой температуры в результате фазового перехода электромагнитная волна будет отражаться от области сосредоточения частиц и выходить наружу тела больного.

Кроме того, имеется широкий класс материалов с фазовым переходом типа металл-диэлектрик [6] (Булаевский Л.Н. Структурный (пайерловский) переход в квазидвумерных кристаллах. УФН, 1975, т. 115, N 2, с. 263-300).

Как показано в [7] (Левин Л. Современная теория волноводов, М. ИЛ, 1954), коэффициент поглощения электромагнитного излучения специальным подбором концентрации и материала включений (частиц) можно сделать как угодно близким к единице. Там же приведены соотношения для расчета необходимой концентрации.

В результате фазового перехода по обоим вариантам предлагаемого способа коэффициент поглощения резко меняется, а так как ранее (ниже точки фазового перехода)

он был подобран порядка единицы, то после перехода он существенно уменьшится.

Ясно, что мощность генератора, осуществляющего нагрев, должна быть не слишком малой, чтобы обеспечить нагрев ткани до требуемой температуры, и в то же время не слишком большой, чтобы нагрев прекращался по достижении температуры фазового перехода. Таким образом, существует некоторый оптимальный диапазон мощности генератора электромагнитного излучения, когда температура нагреваемой области будет поддерживаться равной температуре фазового перехода. Численные оценки, проведенные по методике, аналогичной [8] (Макаров В. Н. Неделько В.А. Нутович Л.М. Моделирование СВЧ-нагрева неоднородных сред с фазовым переходом. Радиотехника и электроника, 1991, т. 36, N 5, с. 960-965) и [9] (Хзмалян А.Д. Чаплин А.Ф. Электродинамическая модель СВЧ-гипертермии, Радиотехника и электроника. 1989, т. 34 N 1, с. 187-191) показывают, что в зависимости от размеров и глубины залегания области нагрева мощность генератора должна составлять величину 5-100 Вт.

В заключении укажем, что предлагаемый способ проведения гипертермической электромагнитной терапии может использоваться не только в онкологии, но и при лечении других заболеваний, таких как пострадиационный фиброз, некоторые воспалительные заболевания почек и т.д.

Формула изобретения:

1. Способ проведения гипертермической электромагнитной терапии злокачественных новообразований, заключающийся во введении внутрь опухоли взвеси ферромагнитных частиц и последующем нагреве, энергией электромагнитного поля, отличающийся тем, что в качестве материала вводимых частиц используют ферромагнетик с температурой Кюри из диапазона 42-45°C.

2. Способ проведения гипертермической электромагнитной терапии злокачественных новообразований, заключающийся во введении внутрь опухоли взвеси частиц и последующем нагреве энергией электромагнитного поля, отличающийся тем, что в качестве материала вводимых частиц используют вещество, имеющее фазовый переход металл-диэлектрик, или металл-полупроводник, или диэлектрик-металл с температурой фазового перехода из диапазона 42-45°C.